

Revisión

Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistémica

W. Manzanares Castro

Médico intensivista. Profesor Adjunto de Medicina Intensiva. Cátedra de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina. Universidad de la República UDeLaR. Montevideo. Uruguay.

Resumen

El Selenio es un micronutriente esencial para el hombre. Los estados de Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS) y Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) tales como la sepsis severa, el trauma grave, la pancreatitis severa y quemaduras críticas se caracterizan por la existencia de estrés oxidativo. En este contexto, la depleción del estado nutricional de Selenio es una característica distintiva; la misma se traduce por una reducción de los niveles séricos de Selenio y de las diferentes selenoenzimas, en especial la Glutatión Peroxidasa y la Selenoproteína P. Estas selenoproteínas antioxidantes cumplen un rol protector frente a la lipoperoxidación de las membranas celulares participando además en el proceso de regulación de la respuesta inflamatoria. Ha sido demostrada la existencia de una correlación directa entre el grado de depleción de Selenio y la severidad de la enfermedad crítica. En los últimos años, numerosos estudios clínicos han investigado los efectos de la suplementación de Selenio en pacientes críticos con RIS-DOM. Esta estrategia terapéutica sería capaz de mejorar los resultados optimizando el pronóstico de la enfermedad crítica. En tal sentido, algunos pequeños estudios clínicos han demostrado una disminución del número de complicaciones infecciosas y de la estadía hospitalaria en los grupos de pacientes críticos suplementados con Selenio. Sin embargo, hasta el momento actual no existen datos concluyentes que permitan definitivamente afirmar la existencia de una reducción significativa de la mortalidad con el uso de Selenio en Terapia Intensiva. El objetivo del presente artículo de revisión es estudiar el metabolismo y estado nutricional del Selenio, evaluar el rol de las selenoenzimas durante la enfermedad crítica y repasar los estudios de suplementación de Selenio como estrategia antioxidante en Terapia Intensiva analizando por último la evidencia actual. Las recomendaciones actuales parecen sugerir el uso de altas dosis de Selenio parenteral. Sin embargo, recomendaciones definitivas sobre la suplementación de Selenio en pacientes críticos necesitan la realización de nuevos ensayos clínicos, randomizados, multicéntricos y doble ciego.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:295-306)

Palabras claves: *Selenio. Estrés oxidativo. Respuesta inflamatoria. Antioxidantes. Paciente crítico.*

Correspondencia: William Manzanares.
Centro de Tratamiento Intensivo.
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.
Avda. Italia, s/n. esq. Las Heras. Piso 14.
11600 Montevideo. Uruguay.
E-mail: wmanzanares@adinet.com.uy / acuevas@adinet.com.uy

Recibido: 24-VIII-2006.
Aceptado: 11-X-2006.

SELENIUM IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Abstract

Selenium is an essential micronutrient for humans. Critically ill patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Multiple Organ Dysfunction (MOD) —such as severe sepsis, trauma, severe pancreatitis and critical burns— are exposed to severe oxidative stress. These patients exhibit decreased serum Selenium and selenoenzymes like Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P. Selenoenzymes play a major role in protecting cells against lipid peroxidation and they are involved in the inflammatory response regulation. The degree of selenium deficiency correlates with disease severity and the incidence of mortality. In the past years, some clinical trials have studied Selenium supplementation effects in critical illness with SIRS-MOD. This therapeutic strategy could improve the outcome and prognosis in critically ill patients. Few small trials have demonstrated Selenium supplementation beneficial effects, reducing the rate of infectious complications and length of hospital stay. However, no clinical trials using Selenium supplementation in high doses have yet demonstrated significant improvement in mortality. The aims of this review are to evaluate: a) Selenium metabolism, b) the role of selenoenzymes during critical illness, c) clinical studies using Selenium alone or in combination with other antioxidants in critically ill patients and d) to analyze current parenteral Selenium replacement strategies and their results. Further multicentre, well designed randomized, double blind clinical trials about Selenium supplementation in critically ill patients with SIRS and MODS are required and appear to be attractive, necessary and challenging.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:295-306)

Key words: *Selenium. Oxidative stress. Inflammatory response. Antioxidants. Critically ill patient.*

Objetivo

El objetivo del presente artículo de revisión es analizar el rol biológico del Selenio (Se) con especial énfasis en los siguientes aspectos:

- Su papel protagónico como micronutriente antioxidante.
- El estado nutricional de Se en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) – Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) característico de la enfermedad crítica.
- Análisis de la evidencia actual sobre los efectos de la suplementación de Se en los pacientes críticos con SRIS-DOM.

Metodología

La revisión de la literatura se realizó de acuerdo a una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases: Medline, Scielo, Ebsco, Ovid y Cochrane. Los artículos revisados son en lengua española, inglesa y francesa. Los términos de la búsqueda fueron: *selenio, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria sistémica y paciente crítico*.

Importancia del Selenio

El Selenio (Se) es un *no metal*, que fuera descrito en un residuo de ácido sulfúrico en el año 1817 por el químico sueco Jons Berzelius, derivando su nombre del griego “*Selene*” (luna). Pertenece al grupo XVI de la Tabla Periódica, ubicándose entre el Azufre (S) y Telurio (Te), elementos con los que tiene significativas analogías aunque con ciertas diferencias, las que en parte son responsables de su perfil biológico diferencial¹⁴.

En el área de la nutrición clínica, el Selenio está ubicado dentro del grupo de los micronutrientes constituyendo un elemento traza o micronutriente esencial para todos los mamíferos⁵⁻¹³. Este hallazgo fue realizado y publicado en 1957 por Schwarz & Foltz¹⁴ en su artículo titulado: “*Selenium as an integral part of factor 3 against dietary liver degeneration*”. Este hecho significó el inicio de una nueva fase hasta entonces no explorada en la estrategia de búsqueda de nuevos nutrientes esenciales y en especial de oligoelementos inorgánicos¹⁴⁻¹⁵. Dentro de los micronutrientes, el Se es definido como un micromineral no volátil, que cumple con numerosas funciones biológicas, las cuáles han sido ampliamente reconocidas y estudiadas⁵. La importancia de la ingesta de Selenio en humanos fue descrita en 1973, con el descubrimiento de la denominada Miocardiopatía de Keshan como una entidad secundaria a deficiencia endémica de Selenio en ciertas áreas geográficas de la China²⁻³. Actualmente es ampliamente conocido que el Selenio es un elemento esencial en pequeñas cantidades, comportándose como tóxico cuando el mismo es administrado en altas dosis¹⁶⁻¹⁸.

La importancia mayor de la bioquímica del Selenio está determinada por el hecho de que hasta el momento actual este micronutriente es el único elemento traza especificado en el código genético a través de la Selenocisteína^{2,19,20}. El rol biológico más trascendente que actualmente se le atribuye al Selenio es su reconocido poder antioxidante, el cuál es secundario a las denominadas selenoenzimas. Hasta la actualidad, han sido descritas aproximadamente 35 selenoenzimas; éstas son proteínas que contienen un residuo de Selenocisteína en su sitio activo y en las cuales el Se constituye su cofactor enzimático^{2,3,9,16,19,20}. Dentro de las selenoenzimas, las mejor caracterizadas y estudiadas son la Glutatión Peroxidasa (GPx) y la Selenoproteína P (SePP)²⁰⁻²⁵. Otras dos enzimas de importancia mayor son la Tiorredoxina reductasa cuya función es reducir nucleótidos durante la síntesis de ADN y la Iodotironina deiodinasa, responsable de la conversión periférica de T4 en T3 activa^{2,3,20,21}.

Breve reseña sobre el metabolismo del Selenio

Los niveles corporales de Selenio dependen del aporte dietético del mismo, el cual deriva de productos de origen vegetal (Selenometionina, Se-met y metilselenocisteína) tales como granos, cereales, frutas, brócolis, ajos, cebollas y repollos; por su parte el Selenio de origen animal (Selenocisteína, Se-cis) es aportado por carnes, mariscos, huevos y lácteos^{3,5,9}.

La cantidad total de Selenio del organismo es de 10 a 20 mg, siendo inferior al 0,01% del peso corporal total⁴. El 50% del Selenio corporal se localiza en el músculo esquelético, aunque riñones, hígado y testículos exhiben la mayor concentración relativa de Selenio. Las células que denotan el mayor consumo de Selenio son las células del sistema inmune (monocitos/macrófagos, linfocitos T y B), glóbulos rojos y plaquetas. El alto contenido de Selenio en el epitelio tubular renal es debido a la capacidad de reabsorción de selenoaminoácidos de los túbulos renales, con la consiguiente acumulación de Selenio^{3,19}.

El Selenio plasmático es transportado en un 60-70% en la SePP, 30% en la GPx y 10% ligado a la albúmina y lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente). El Selenio es eliminado fundamentalmente por vía renal (dimetilselenol y trimetilselenol), aunque una pérdida significativa puede producirse por las heces, en tanto que menos del 5% se elimina por vía cutánea y pulmonar (trimetilselenol) (fig. 1). Las concentraciones plasmáticas y séricas de Selenio son variables, existiendo diferentes valores medios según las diferentes regiones geográficas analizadas. Actualmente ha sido establecido que el nivel sérico de Selenio necesario para maximizar la actividad plasmática de la GPx es de 95 µg/L (rango 89 a 114 µg/L)⁹.

Durante los estados de hipercatabolismo, tales como la sepsis severa, trauma grave o pancreatitis severa, se asiste a una redistribución del Selenio entre los

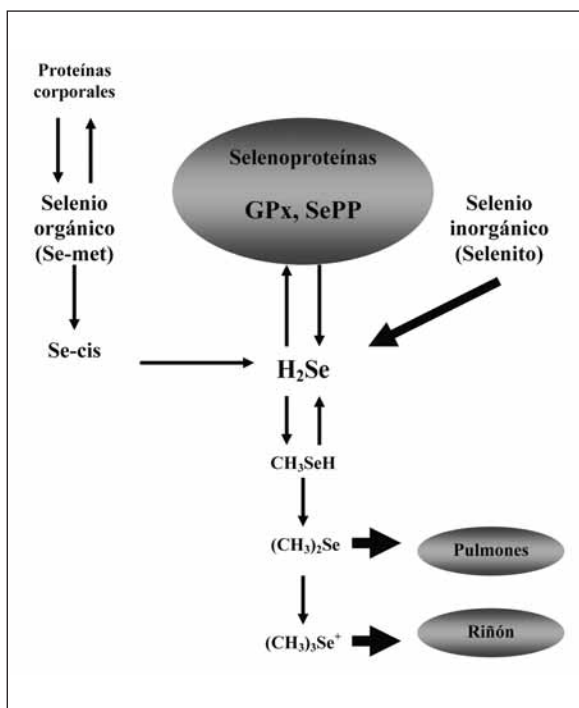


Fig. 1.—Metabolismo del Selenio. Obsérvese que el Selenio inorgánico (Selenito) está fácil y rápidamente disponible para la síntesis de Selenoproteínas. CH_3SeH : metilselenol; $(CH_3)_2Se$: dimetilselenol; $(CH_3)_3Se$: trimetilselenol; GS-Se-GS: Selenoglutatión; GPx: Glutatión Peroxidasa; H_2Se : Selénido de Hidrógeno; Se-cis: Selenocisteína; Se-met: selenometionina; SePP: Selenoproteína P.

compartimentos extracelular e intracelular con desvío intracelular del Selenio; por otra parte se produce un aumento de la selenuria, la cual puede superar los 150 $\mu g/L$ ^{3,4,21,23,24}. Ambos fenómenos y en particular el mecanismo de redistribución o traslocación intracelular explican el descenso de los niveles plasmáticos de Selenio y de la actividad GPx-3, características distintivas en los estados de SRIS-DOM²⁶⁻⁴². Estos eventos conducen a un estado de deficiencia del estado nutricional de Selenio endógeno, el que no es posible replecionar con el aporte de Selenio habitualmente utilizado en el soporte nutricional enteral o parenteral estándar, el que no supera los 50-100 $\mu g/día$.

En poblaciones normales existe una amplia variabilidad en cuanto a los requerimientos diarios de Selenio reportados; estudios de suplementación de Selenio en América y Europa sugieren que una dosis diaria de 80-100 $\mu g/día$ es necesaria para optimizar la actividad de las diferentes selenoenzimas y en especial de la GPx plaquetaria^{8,9,10,42}. La recomendación diaria actual dada por el "US National Research Council" es de 50-75 $\mu g/día$ ⁹; por su parte el grupo de expertos de la OMS/FAO sugiere un aporte dietético diario de 21 a 40 $\mu g/día$ ⁹. Más recientemente, la "US Food and Nutrition Board" ha sugerido un aporte diario basal de 55 $\mu g/día$, siendo posible dicho aporte con una dieta occidental estándar normocalórica-normoproteica. El

"UK Reference Nutrient Intake (NRI)" establece un consumo diario de 75 $\mu g/día$, considerándose adecuado para asegurar la actividad de la GPx plasmática; este hecho se produce con un nivel de selenemia considerado de 94 $\mu g/L$ (rango de 89-114 $\mu g/L$)⁹. El estudio neozelandés de Duffield y cols.⁴³ sobre los requerimientos de Selenio en una muestra de 52 individuos con hiposelenemia suplementados con dosis variables de Se-met estableció un requerimiento mínimo diario de 39 μg con un máximo de 90 μg .

La monitorización de la suplementación de Selenio ha sido ampliamente estudiada. Xia y cols.¹⁷ evaluaron el aporte de Se-met y Selenito de sodio en 120 individuos provenientes de regiones deficitarias en Selenio de la China. Los hallazgos de este estudio permiten afirmar que la SePP con relación a la GPx, es un mejor indicador del *status* nutricional de Selenio, puesto que la máxima expresión de la actividad SePP requiere una dosis diaria de Selenio mayor a la necesaria para optimizar la actividad GPx. Por lo expuesto, en la actualidad es posible afirmar que la SePP es el "gold standard" para evaluar el *status* de Selenio y la repleción del pool de Selenio en los individuos previamente deplecionados^{3,17,21,27,29,30}.

Funciones biológicas del Selenio. Rol de las selenoproteínas

Tal cual fuera previamente analizado, el Selenio es actualmente reconocido como un elemento traza esencial en los animales y humanos. Han sido descritas un número creciente de selenoproteínas, las cuales cumplen tres funciones fundamentales: a) actividad catalítica redox; b) estructural, y c) transporte. El átomo de Selenio se ubica en los residuos de Se-cis, donde sustituye al anión sulfuro (S^{2-})⁴. La Se-cis tiene un pK 5,2 a pH fisiológico por lo cual se encuentra en forma aniónica; esta particularidad le brinda a este residuo aminoacídico la capacidad de donar y aceptar electrones, comportándose de este modo como un centro catalítico ideal¹⁹. Por otra parte, la Se-cis se comporta como un depósito de Selenio puesto que más del 80% del Selenio corporal está incorporado en los residuos de Se-cis de las proteínas²⁴.

En Medicina Intensiva y en Nutrición Clínica, el rol biológico mayor del Selenio reside en dos propiedades fundamentales: a) función antioxidante protectora de la injuria oxidativa, y b) inmunomodulación. Esta última propiedad reside en los efectos del Selenio sobre la optimización de la respuesta inmune celular y humoral mediante la mejoría de los fenómenos de fagocitosis, actividad de las células "natural killer", proliferación de los linfocitos T y síntesis de Inmunoglobulinas^{30,40-42,44,45}.

Tal cual fuera expresado, hasta el momento han sido reconocidas aproximadamente 35 selenoproteínas diferentes⁹. El estudio del rol biológico del Selenio en el paciente crítico merece una breve descripción de dos de ellas: la Glutatión Peroxidasa y la Selenoproteína P.

Glutación Peroxidasa (GPx o GSH-P)

La Glutación Peroxidasa constituye una familia de cuatro isoformas, siendo su función biológica la reducción del Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y otros hidroxiperóxidos orgánicos, los que reaccionan con el grupo selenol de la selenocisteína^{2,9,16,19,20,30,46} (fig. 2). Las cuatro isoformas de la GPx son: 1. GPx-1 clásica o citosólica, una estructura tetramérica con cuatro residuos de Se-cis; 2. GPx-3 extracelular o plasmática, una proteína transportadora de Selenio con actividad antioxidante, siendo considerada un parámetro marcador del status de Selenio; 3. GPx-4 denominada GPx-Fosfolípido Hidroxiperóxido asociada a membranas, una estructura monomérica cuya actividad es preservada en relación a la GPx citosólica en los estados de depleción de Selenio; 4. GPx-2 o isoforma gastrointestinal^{2,9,16,19-20,43,46}.

Selenoproteína P (SePP)

La Selenoproteína P (SePP) purificada por Burk en 1987²¹ es una proteína plasmática de origen hepático y renal que contiene 10 residuos de Se-cis por polipéptido; es por esta razón que esta enzima transporta más del 60% del Selenio plasmático constituyéndose de este modo en su principal transportador plasmático. Los niveles de SePP dependen del status corporal de Selenio, siendo su concentración plasmática de 3 $\mu\text{g/mL}$. La importancia mayor de la SePP se sustenta en dos destacadas propiedades: a) poder antioxidante, y b) biomarcador del capital de Selenio corporal^{20,21,27}.

La SePP actúa como un antioxidante extracelular asociada al endotelio vascular, reduciendo el Peroxi-

nitrito ($ONOO^-$), una Especie Reactiva de Nitrógeno (EAN) formada *in vivo* por reacción del Monóxido de Nitrógeno (NO) y el anión Superóxido (O_2^-). Durante la enfermedad crítica se asiste a una depleción de la SePP, siendo éste un hallazgo secundario a la regulación negativa por mediadores inflamatorios tales como las citoquinas proinflamatorias Factor de Necrosis Tumoral α (FNT- α), Interleuquina 1 β (IL-1 β) e Interferón γ (IFN- γ)^{23-24,27} (fig. 3).

Estrés Oxidativo durante la enfermedad crítica

“*Stricto sensu*” un Radical Libre (RL) es una especie química (átomo o molécula) que contiene uno o más electrones no apareados, siendo esta inestabilidad transitoria por lo que pueden ceder o captar electrones reestableciendo la paridad y por consiguiente la estabilidad⁴⁷⁻⁵⁰. Las Especies Activas de Oxígeno (EAO) son RL que se producen en presencia de metabolismo aeróbico; por su parte las EAN son RL derivados del metabolismo del Óxido Nítrico (NO) siendo un producto normal del metabolismo de las células endoteliales. El SRIS se caracteriza por la activación de determinadas rutas metabólicas, incluyendo las vías de la cicloxigenasa, lipoxigenasa y xantino oxidasa. Esto conlleva a la generación de EAO, tales como el Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y los radicales Superóxido (O_2^-) e Hidroxilo (OH^\cdot)^{4,46-58}.

En el paciente crítico se reconocen las siguientes fuentes de producción de EAO:

a) Cadena Respiratoria Mitocondrial la cual produce radicales O_2^- como un bioproducto del Oxígeno molecular (O_2) con la semi-ubiquinona.

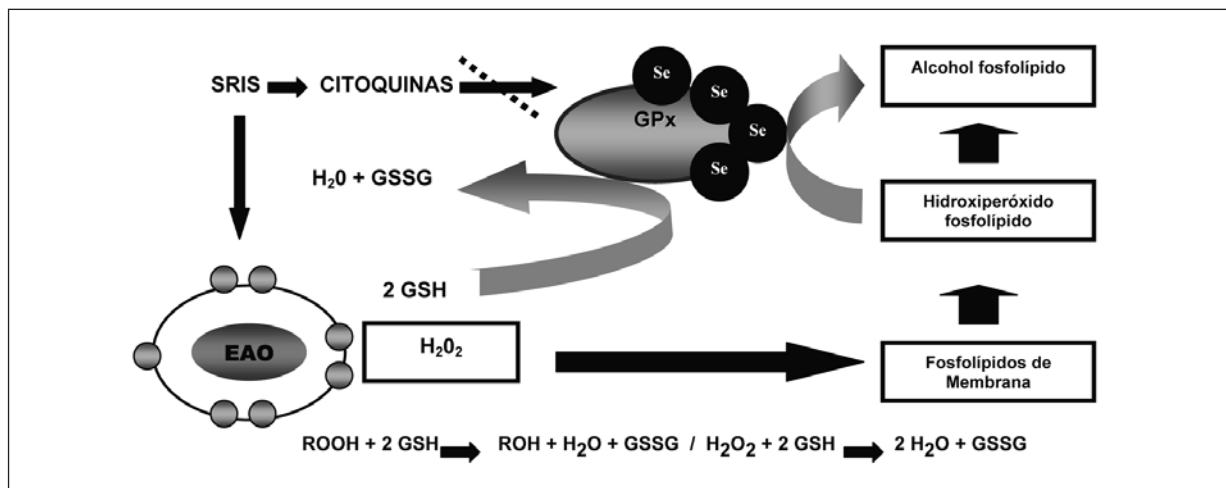


Fig. 2.—Funciones y mecanismos de acción propuestos para la GPx. El SRIS implica un desbalance oxidativo con generación de EAO (H_2O_2), las que producen una agresión tóxica de las membranas celulares. La GPx reduce los fosfolípidos oxidados de membrana celular hacia formas no tóxicas (alcohol fosfolípido). En forma concomitante, el GSH (scavenger de radicales libres) se oxida a GSSG, en una reacción catalizada por la GPx, constituyéndose de este modo en un sistema neutralizante de EAO. La enzima GPx es inhibida en la inflamación sistémica por acción inhibitoria de ciertas citoquinas. EAO: Especies Activas de Oxígeno; GPx: Glutación Peroxidasa; GSH: Glutación reducido; GSSG: Glutación oxidado; H_2O_2 : Peróxido de Hidrógeno; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

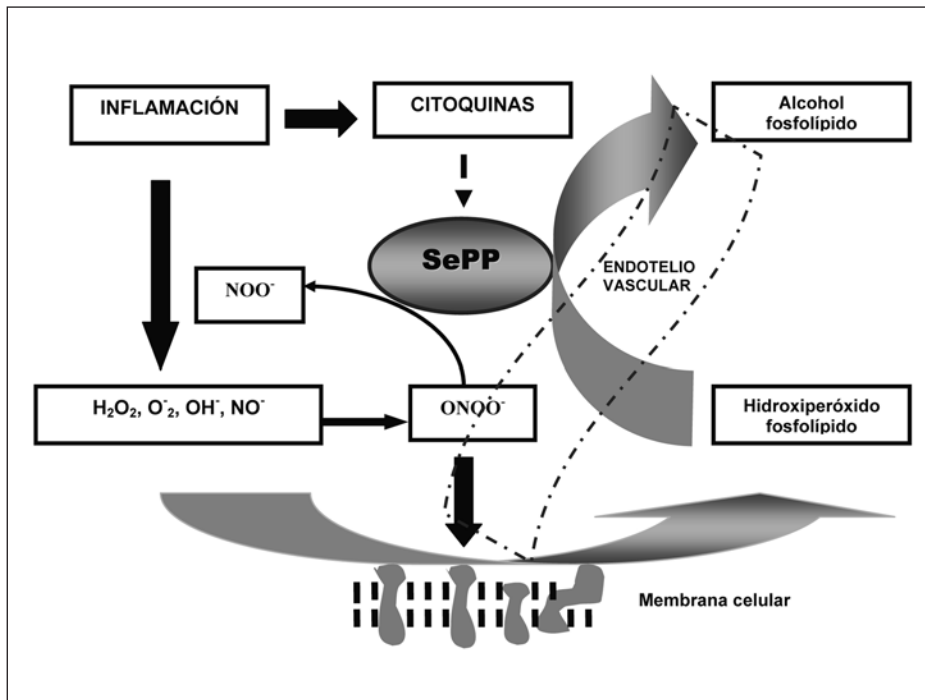


Fig. 3.—Funciones y mecanismos de regulación propuestos para la SePP durante los estados de inflamación sistémica. Modificado de Mostert V (referencia 28). La SePP es una selenoproteína extracelular que actúa como antioxidante asociada al endotelio vascular, protegiendo contra la toxicidad endotelial mediada por el ONOO·, una Especie Reactiva de Nitrógeno formada in vivo por la reacción del NO· y el anión O₂⁻. In vitro ha sido demostrado que citoquinas pro y antiinflamatorias TNF α , INF- γ , IL-1 β y el TGF β inhiben la expresión de la SePP en la respuesta de fase aguda. TGF β : Factor de crecimiento β ; TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa; INF- γ : Interferón- γ ; IL-1 β : Interleuquina 1 β ; NO·: Monóxido de Nitrógeno; O₂⁻: Superóxido; ONOO·: Peroxinitrito; SePP: Selenoproteína P.

b) El sistema enzimático NADPH oxidasa de los neutrófilos y macrófagos; dicha enzima es activada produciendo O₂⁻ siendo éste el mecanismo generador de EAO predominante en los estados de sepsis severa.

c) La enzima Xantino oxidasa la cual es activada durante los estados de isquemia produciéndose la liberación masiva de O₂ durante la fase de reperfusión.

d) Liberación de metales durante la lisis celular siendo amplificadores de la injuria oxidativa como cofactores de la conversión del H₂O₂ a OH·.

En condiciones fisiológicas el 1% de las EAO escapan a los mecanismos de defensa antioxidantes endógenos; este evento explica el fenómeno de lipoperoxidación, en parte responsable del proceso de envejecimiento. Los RL promueven la injuria oxidativa tisular mediante los procesos de peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares, oxidación de proteínas, glúcidos y ácidos nucleicos así como por la inducción del fenómeno de apoptosis celular^{49,51,55}. Por otra parte, estudios recientes permiten afirmar que existe una directa relación entre el estrés oxidativo y la inducción de genes responsables de la respuesta proinflamatoria sistémica, incluyendo los genes del Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α), Interleuquina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8 y la NO sintasa entre otros, los que son activados por el Factor de Transcripción Nuclear κ B (NF- κ B). La activación del NF- κ B es un evento clave en el desarrollo del SRIS; en efecto, el proceso de traslocación nuclear del NF- κ B es redox dependiente y está regulado por el cociente Glutación Oxidado/Glutación reducido (GSSG/

2GSH) principal par “buffer redox” intracelular^{46,58}. Algunos micronutrientes antioxidantes tales como el Selenio y las Vitaminas E y C son capaces de modular la activación del NF- κ B, induciendo una inhibición del mismo y limitando de este modo la respuesta inflamatoria^{56-57,59,60}. En tal sentido, Maehira y cols.⁵⁹ en un modelo experimental de células de hepatoma humano hallaron que el Selenio a niveles fisiológicos es capaz de inhibir la activación de la transcripción del NF- κ B; por su parte la reducción de Selenio en el medio de cultivo induce la síntesis hepática de Proteína C reactiva (PCR) durante la respuesta de fase aguda inducida por el TNF α . Asimismo, ha sido demostrado que el Selenio es capaz de modular la expresión inducida por el TNF α del ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular) y del VCAM-1 (molécula de adhesión vascular) sin interferir con la translocación del NF- κ B⁶¹.

Tal cual fuera extensamente demostrado, el fenómeno de stress oxidativo subyace al “continuum” evolutivo que caracteriza a los estados de SRIS - DOM. El estrés oxidativo se define por la concomitancia de dos fenómenos: a) disminución de los AOX endógenos, y b) agresión sistémica mediada por las EAO.

En el año 2002, Alonso y cols.⁶² demostraron en 20 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con criterios diagnósticos de SRIS que los mismos presentaban mayor estrés oxidativo con relación a los pacientes sin SRIS (n = 48). Asimismo, este grupo fue capaz de demostrar que en los pacientes que no sobreviven a la enfermedad crítica el stress oxidativo, la puntuación del score APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) III y los niveles

plasmáticos de marcadores de actividad leucocitaria fueron significativamente mayores en relación al grupo de sobrevivientes.

En el año 2003, Motoyama y cols.⁶³ demostraron que el estrés oxidativo juega un rol capital en el desarrollo de la DOM secundaria en aquellos pacientes con SRIS persistente. Este grupo demostró que en los pacientes con SRIS-DOM al ingreso hospitalario, los niveles del TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactant Substances*), un índice de estrés oxidativo son significativamente mayores con relación al grupo de pacientes con SRIS en ausencia de DOM ($2,3 \pm 0,9$ vs $1,9 \pm 0,6$ nmol/L, $p < .01$). Asimismo, se demostró que el porcentaje de incremento de los niveles de TBARS era significativamente mayor en los pacientes con SRIS persistente así como en los pacientes que evolucionaron a la DOM en relación a los que no presentaron DOM (57,1% vs 15,8%, $p < .001$).

En este contexto de injuria oxidativa característica de la enfermedad crítica se asiste a un estado de depleción de los distintos micronutrientes⁵⁵. Este fenómeno en parte es secundario al "capillary leakage" el que se caracteriza por hiperpermeabilidad capilar, un evento distintivo de la respuesta inflamatoria sistémica. Referente al Selenio y tal cual fuera analizado, su descenso obedece en parte a la fuga transcápilar de la SePP, su principal enzima transportadora plasmática¹³. Este fenómeno de redistribución de los diferentes AOX endógenos ha sido demostrada en un modelo experimental de ratas sometidas a injuria térmica mostrando una respuesta bifásica con incremento del Cobre y Zinc en el hígado y un incremento del Selenio renal⁶⁴.

Estado nutricional de Selenio en los estados de stress oxidativo. Selenio en la Respuesta Inflamatoria Sistémica

Los pacientes críticos con SRIS ingresados en Terapia Intensiva exhiben un descenso en los niveles séricos de Se, así como una disminución en la actividad de las selenoenzimas GPx y SePP; este hecho ha sido definitivamente probado en numerosas pesquisas clínicas y en modelos de experimentación animal. En tal sentido, Maehira y cols.³⁵ demostraron que luego de la inducción de una respuesta de fase aguda con la administración de lipopolisacárido (LPS) en ratas se produce un rápido descenso de los niveles plasmáticos y hepáticos de Selenio (69,5% y 81,6%, $p < .05$); esta reducción del Selenio guarda una relación inversa con el ascenso del reactante de fase aguda PCR. Por otra parte, este estudio demostró que el Selenio a nivel del músculo esquelético, riñones, pulmones, bazo y corazón se incrementa promedialmente en un 10%, lo cual traduce la redistribución del Selenio corporal previamente analizada.

Sandre y cols.⁶⁵ demostraron en ratas sometidas a injuria térmica no letal del 20% y 40% de la superficie corporal, la existencia de un descenso de los niveles

plasmáticos de Selenio, selenealbúmina y actividad GPx plasmática a las 6 horas de la injuria. Asimismo, este grupo fue capaz de demostrar la existencia de una relación directa entre la depleción del *status* nutricional de Selenio y la magnitud de la injuria.

Estos hallazgos referentes a la depleción de Selenio en la respuesta de fase aguda también han sido encontrados en diferentes grupos de pacientes críticos. En tal sentido, en 1990 Hawker y cols.³⁴ describieron al Selenio como un reactante negativo de fase aguda, habiendo constatado en pacientes críticos un descenso del 40 a 60% en los niveles de Selenio plasmático. En 1996, Berger y cols.³⁵ evaluaron los niveles de Selenio en 11 traumatizados críticos; en este pequeño grupo se encontró un incremento de las pérdidas renales asociada a un descenso del Selenio plasmático hasta el día 7 post-injuria con persistencia del balance negativo a pesar de la suplementación precoz de Selenio parenteral.

Posteriormente, en 1998 el grupo francés de Forceville y cols.³⁶ en 134 pacientes críticos con un aporte diario de 40 mg/L encontró un descenso del 40% en los niveles de selenio sérico; este hecho estuvo asociado a una mayor frecuencia de Neumonía asociada a la ventilación mecánica, DOM y mortalidad. La concentración sérica de Selenio al ingreso a la UCI era en valores promedios de $0,68 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/L}$, significativamente menor con relación a los controles normales ($p < ,0001$). El grado de esta deficiencia se correlacionó con la severidad del SRIS, traducida por la puntuación de los *scores* de severidad de la injuria APACHE II y SAPSS II. En tal sentido, los niveles séricos de Selenio fueron correlacionados en forma inversa con la mortalidad estableciéndose que cuando el nivel de Selenio sérico era inferior a $0,70$ $\mu\text{mol/L}$ ($n = 78$) la mortalidad era tres veces mayor en relación a un valor mayor ($> 0,70$ $\mu\text{mol/L}$, $n = 58$). Asimismo, en el grupo de pacientes con SRIS los niveles de Selenio permanecían bajos luego de 2 semanas de suplementación parenteral.

En los pacientes con falla renal crónica existe una depleción del *status* nutricional de Selenio, que se traduce por un descenso de los niveles plasmáticos así como por una disminución de la síntesis de GPx en las células epiteliales de los túbulos proximales. Zachara y cols.²⁶ en la falla renal crónica hallaron la existencia de una relación inversa entre los valores de azoemia y creatinemia con la actividad GPx plasmática. Por otra parte, en la falla renal aguda Berger y cols.⁶⁶ comunicaron que el uso de técnicas continuas de reemplazo renal contribuye a disminuir los niveles séricos de Selenio y otros micronutrientes, los que se pierden a nivel del ultrafiltrado. Por su parte, de acuerdo a los hallazgos de Wereszczynska-Siemiakowska y cols.²⁷ ha sido sugerido que la actividad GPx podría representar un nuevo marcador de severidad en la Pancreatitis aguda moderada severa. En el último año nuestro grupo^{67,68} evaluó a 16 pacientes críticos con SRIS ($n = 8$) y SIRS-DOM ($n = 8$) con score APACHE II promedio: 17 en los cuales se encontró que existe un

descenso significativo en los niveles séricos de Selenio y GPx (Selenemia: 63,25 y 59,88 µg/L; GPx 0,47 y 0,23 U/mL, respectivamente en ambos grupos); por su parte en una población de uruguayos sanos el Selenio sérico fue 79,55 ± 8,69 µg/L y la actividad GP x 0,72 ± 0,18 U/mL, existiendo un descenso significativo de ambos parámetros con relación a un grupo de voluntarios uruguayos sanos ($p = ,001$).

Evidencia actual sobre la suplementación de Selenio en pacientes críticos (tabla I)

En base a la evidencia actual, se puede afirmar que el daño oxidativo durante la enfermedad crítica puede ser modulado mediante una adecuada estrategia de soporte nutricional utilizando micronutrientes AOX. Sin embargo, estos micronutrientes AOX deberían ser

administrados precozmente con relación a la injuria, lo más precozmente posible con la finalidad de preservar la función celular ejerciendo un rol protector frente al daño oxidativo^{39,40,50,52,53}.

En términos teóricos, la administración de un AOX debería ser realizada de elección antes de que la injuria ocurra³⁹. La evidencia actual es aun insuficiente aunque de acuerdo a recientes investigaciones el uso de un único AOX y en especial la suplementación de Selenio por vía intravenosa estaría asociada a mejores resultados con una probable reducción de la mortalidad en la UCI^{39,69}.

Sin embargo múltiples preguntas están aun planteadas; interrogantes tales como la dosis óptima y el tiempo de administración quedan aún por ser definitivamente respondidas.

Hasta el momento actual se ha realizado diversos

Tabla I
Estudios clínicos randomizados (período 1998-2005) sobre suplementación parenteral de Selenio en poblaciones de pacientes críticos con SRIS

Autor	Características de la población estudiada	Suplementación	Resultados
Berger y cols. (1998) ⁷¹	Grandes quemados / % SCTQ >30; n = 20.	Selenito de sodio: 230 µg + Cu: 40,4 µmol + Zn: 406 µmol durante 8 días.	Reducción de Neumonía 1,9 ± 0,9 vs 3,1 ± 1,1, $p < 0,05$. Reducción de estadía en UCI y hospital (NS).
Porter y cols. (1999) ⁷³	Trauma grave con ISS ≥ 25; n = 18.	Selenito de sodio: 200 µg + Vitamina E: 1.200 U + 300 mg Vitamina C + N-acetilcisteína: 32 g durante 7 días.	Reducción de infecciones (8/18) y de DOM (0/9). Reducción de la estadía en UCI (31 vs 49 días, $p < 0,05$).
Angstwurm y cols. (1999) ⁷²	SRIS / Sepsis severa. APACHE II > 15; n = 42.	Selenito de sodio 500 µg día 1 + 250 µg 3 días y 125 µg 3 días continuando con 35 µg hasta día 15.	Reducción 3 veces en la incidencia de Insuficiencia Renal Aguda.
Berger y cols. (2001) ⁸⁰	Traumatizados; UCI quirúrgica; n = 32	Selenito de sodio: 500 µg solo o asociado a Zinc: 13 mg + α Tocoferol vs fórmula placebo.	Disminución precoz de la CAT. Sin aparente efecto clínico en la suplementación de micronutrientes.
Mishra y cols. (2005) ⁷⁶	SRIS/Pacientes con sepsis severa APACHE II > 15; n = 40.	Selenito de sodio (Se ⁿ n = 18) 6 µmol/día (3 días); 4 µmol/día (3 días) y 2 µmol/día (3 días) vs Selenito de sodio 0,4 µmol/día (Se ⁿ n = 22)	Se ⁿ : descenso al día 7 y día 14 del score SOFA. Mortalidad en Se ⁿ : 44% vs Se: 50% (NS).
Angstwurm y cols. (2005) ⁷⁵	SRIS, Sepsis; APACHE III ≥ 70 24 horas por diagnóstico; n = 238.	Carga: 1.000 µg + infusión continua: 1.000 µg/día durante 14 días.	Se ⁿ : Reducción de la mortalidad a los 28 días ($p = 0,049$; OR: 0,56; IC: 0,32-1,00). En pacientes con shock séptico, APACHE III > 6 = 102 ó DOM con más de 3 disfunciones la reducción de la mortalidad fue mayor ($p = 0,018$, $p = 0,040$, $p = 0,039$, respectivamente).
Kazda y cols. (2005) ⁷⁴	UCI polivalente; n = 61.	Carga: 1.000 µg + infusión 500 mg/día durante 14 días.	Mejoría de los niveles de Selenio y GPx ($p < 0,01$). Mejoría de la hemodinamia; PAM > 70 mmHg más frecuente en el grupo suplementado ($p < 0,01$).

Abreviaturas: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CAT: Capacidad Antioxidante Total; Cu: Cobre; DOM: Disfunción Orgánica Múltiple; GPx: Glutatión Peroxidasa; ISS: Injury Severity Score; NaCl: Cloruro de sodio; NS: No Significativo; PAM: Presión Arterial Media; SCTQ: Superficie Corporal Total Quemada; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; Zn: Zinc.

estudios clínicos que han pesquisado los efectos de la suplementación con Selenio en diferentes grupos de pacientes críticos con RIS-DOM^{23,24}. En dichas pesquisas, han sido utilizadas diferentes dosis de Selenio habiéndose demostrado la existencia de un amplio margen de seguridad con la administración de Selenio. Asimismo, se destaca la ausencia de elementos clínicos de toxicidad por Selenio cuando se han utilizado dosis inferiores a 1.000 mg/día durante un período de tiempo menor a 20 días, destacándose que un ingreso de Selenio de 3.000 mg/día durante varias semanas es capaz de alcanzar niveles tóxicos.

El Selenio puede ser suplementado por vía enteral o parenteral, bajo forma de Selenio orgánico (Se-met) o inorgánico: Selenito (SeO_3^{-2}) y ácido selenioso (H_2SeO_3). Existen diferencias fundamentales en el metabolismo de la Se-met y del Selenito; el conocimiento de las mismas tiene implicancias terapéuticas por lo que su conocimiento resulta de particular interés. El Selenio inorgánico puede ser utilizado para la síntesis de las selenoproteínas pero solamente la Se-met puede ser incorporada en las proteínas corporales. El Selenio inorgánico aportado es rápidamente reducido por el GSH a Selenio-Glutatión (GS-Se-GS) e incorporado al pool de Selenio bajo forma de Selenosulfuro o Selénido de Hidrógeno (H_2Se); este compuesto es de importancia fundamental, puesto que el mismo aporta el Selenio necesario para la síntesis de las selenoenzimas. Sin embargo, la administración de Se-met debe ser convertida inicialmente en Se-cis la cual es degradada a nivel hepático en serina y H_2Se ^{33,70} (fig. 1). Esto demuestra que el Selenio inorgánico está más fácil y rápidamente disponible para la síntesis de selenoenzimas, siendo éste un hecho de relevancia terapéutica.

En 1998, Berger y cols.⁷¹ publicaron los resultados de su estudio sobre los efectos de la reposición de una dieta enriquecida en elementos traza (Selenio asociado al aporte de Cobre y Zinc) con relación a una dieta *standard* de micronutrientes. La población de pacientes incluidos fueron quemados graves ($48\% \pm 17\%$ de superficie corporal total quemada promedio). El "end point" del estudio fue la incidencia de infección pulmonar. El número de infecciones se redujo desde 3.1 en el grupo control, con dieta *standard* en Se frente a 1.9 en el grupo con dieta suplementada con alta dosis de Se, Cobre y Zinc ($p < 0,05$).

En 1999, Angstwurm y cols.⁷² estudiaron los efectos del aporte de Selenio en un estudio controlado, prospectivo y randomizado que incluyó a 40 pacientes con score APACHE II inicial > 15 y SIRS. En dicho estudio, se compararon dos poblaciones de pacientes; una de ellas ($n = 19$) recibió un aporte *standard* de Se (grupo Se-) a través de Selenito de sodio ($35 \mu\text{g/d}$) durante 15 días. El segundo grupo ($n = 21$) recibió durante 15 días dosis decrecientes de Selenito de sodio por vía parenteral (grupo Se+). La estrategia de administración de Se fue la siguiente: $500 \mu\text{g}$ días 1-3, $250 \mu\text{g}$ días 4-6, $125 \mu\text{g}$ durante 3 días y posteriormente $35 \mu\text{g/día}$ hasta finalizar el período de observación. En los días 0, 3, 7 y 14 se

analizaron muestras de sangre determinándose la actividad GPx plasmática y el SE sérico. De acuerdo a los resultados obtenidos, los autores concluyen que el reemplazo de Se en los pacientes con SIRS o con sepsis severa parece mejorar la sobrevida mediante el incremento de la actividad antioxidante mediada por la actividad GPx. Asimismo, el aporte de Se muestra un rol protector sobre el riñón, disminuyendo la incidencia de disfunción renal que requiere hemodiálisis. La mortalidad en el grupo Se- fue del 52%, en tanto que la mortalidad en el grupo Se + $33,5\%$ ($p = 0,13$). Por otra parte la reducción de la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con los niveles de score APACHE II y APACHE III más elevados ($p = 0,053$).

En el mismo año Porter y cols.⁷³ reportaron los resultados sobre la incidencia de infección nosocomial en una población de pacientes politraumatizados graves ($n = 18$). Fueron estudiados dos grupos de pacientes; el grupo 1 o "antioxidante" ($n = 9$) recibía Selenio ($200 \mu\text{g/d}$) asociado a Vitamina C (300mg/d), Vitamina E (1.200UI/d) y N-acetilcisteína (32g/d); el grupo 2 ($n = 9$) recibía placebo. Durante el período de observación no se registró mortalidad en ninguno de los dos grupos. El número de complicaciones infecciosas en el grupo 1 fue de 5, en tanto que en el grupo 2 se registraron 18 complicaciones infecciosas nosocomiales. Por su parte, la estadía en la UCI fue de 49 días en el grupo control, en tanto que en el grupo 1 fue de 31 días ($p < 0,05$).

Kazda y cols.⁷⁴ en 60 pacientes críticos (control, $n = 35$, aporte diario: $30\text{-}60 \mu\text{g}$ de Selenio y grupo terapéutico, $n = 25$ suplementados con Selenito de sodio, $1.000 \mu\text{g}$ carga y $500 \mu\text{g/día}$ durante 14 días). Al finalizar el período de observación el grupo terapéutico evidenciaba un aumento significativo de los niveles plasmáticos de Selenio y GPx ($p < 0,01$) y de la Presión Arterial Media (PAM) $> 70 \text{mmHg}$ ($p < 0,01$).

El estudio multicéntrico alemán SIC (*Selenium in Intensive Care*) liderado por Angstwurm y cols.⁷⁵ enroló 238 pacientes con sepsis severa / shock séptico y score APACHE III > 70 . En el grupo terapéutico (Selenito de sodio: $1.000 \mu\text{g}$ carga y luego perfusión de $1.000 \mu\text{g/d}$ durante 14 días) se evidenció una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días del 14,3% con relación al grupo control ($p = 0,049$); siendo mayor el descenso de la mortalidad en los pacientes con shock séptico y Coagulación Intravascular Diseminada (CID), así como en los pacientes con más de 3 disfunciones o con los mayores niveles de puntuación del score APACHE III, por otra parte el uso de Selenito de sodio a altas dosis fue seguro y poco costoso.

Mishra y cols.⁷⁶ evaluaron los efectos del uso de Selenio sobre los parámetros de estrés oxidativo y la mortalidad en una población de pacientes sépticos con APACHE II > 15 . Los pacientes enrolados fueron randomizados para recibir dosis decrecientes y consecutivas de Selenio intravenoso (grupo terapéutico, $n = 18$; $6,4$ y $2 \mu\text{mol/día}$) vs dosis estándar de $0,4 \mu\text{mol/día}$ (grupo control, $n = 22$). Los niveles de Selenio y GPx sérica au-

mentaron significativamente el día 3 y 7 en el grupo terapéutico; sin embargo no existieron diferencias entre ambos grupos en los niveles de F2 isoprostanos al día 14 ni en la mortalidad a los 28 días (Se⁺ 44% y Se⁻ 50%, NS).

En 1998 Yamaguchi y cols.⁷⁷ estudiaron en la neuroinjuria vascular los posibles efectos neuroprotectivos del Ebselen, un compuesto selenorgánico con actividad antioxidante "GPx like". En 300 pacientes con stroke isquémico (159 tratados con Ebselen y 149 con placebo) el grupo tratado con Ebselen presentó un mejor pronóstico al mes de la injuria con relación al grupo placebo ($p = ,023$) siendo significativa esta mejoría cuando el tratamiento con Ebselen fue iniciado en las primeras 24 horas de evolución del stroke. Por su parte, Saito y cols.⁷⁸ evaluaron en un estudio multicéntrico los efectos del Ebselen en la Hemorragia Subaracnoidea grado II-IV de Hunt y Hess.

Debido a la importancia del Selenio como cofactor de la 5^αdehidrogenasa, ha sido postulado que el déficit del *status* nutricional de Selenio en la enfermedad crítica contribuye al descenso de los niveles de T3 en dichos pacientes. En tal sentido, Angstwurm y cols.³¹ han evaluado los efectos de la suplementación con Selenio sobre el metabolismo tiroideo en pacientes con sepsis severa. En 41 pacientes con sepsis severa y score APACHE II > 15, n = 21 recibieron dosis decrecientes de Selenito de sodio vs placebo. Los resultados de este estudio permiten concluir que los niveles de TSH, T3 y T4 se normalizan en el curso evolutivo de la enfermedad crítica independientemente del aporte y de los niveles séricos de Selenio³¹.

Ozturk y cols.⁷⁹ reportaron el rol protector del tratamiento previo con Selenio sobre la lipoperoxidación del epitelio de la mucosa intestinal y sobre el fenómeno de la traslocación bacteriana en ratas sometidas a isquemia reperusión. En efecto, este grupo demostró la ausencia de injuria ileal y de traslocación bacteriana asociada a injuria oxidativa por isquemia reperusión en ratas pretratadas con Selenato de sodio intraperitoneal⁷⁹.

Análisis de las recomendaciones actuales sobre la suplementación de Selenio durante la enfermedad crítica

Berger & Shenkin⁸⁰ en el año 2001, sugirieron un aporte de Selenio de 100 µg/día en pacientes críticos, en tanto que en los pacientes grandes quemados dicho aporte debería ser superior (375 µg/día).

En el año 2003, las Guías Canadienses⁸¹ sobre soporte nutricional en pacientes críticos en ventilación mecánica destacaron la ausencia de evidencia suficiente para recomendar el uso intravenoso de Selenio solo o asociado a otros AOX en pacientes críticos⁸¹. Posteriormente, en el año 2005, el mismo grupo canadiense de Dhaliwal & Heyland⁸² mantiene idéntica recomendación.

En el año 2004, Heyland y cols.⁶⁹ publicaron los resultados del meta-análisis que incluyó un total de 11 estudios, n = 886, con estrictos criterios de inclusión,

correcta randomización y *end points* de relevancia. El número de pacientes en los estudios incluidos en este meta-análisis fue pequeño, a excepción del trabajo de Nathens y cols.⁸³ (n = 595). Asimismo, el universo de pacientes incluidos fue heterogéneo comprendiendo entidades clínicas diversas tales como pancreatitis, quemados graves, neuroinjuria, y otros cuadros de SRIS. El análisis crítico de los resultados de este meta-análisis permite concluir que la administración de AOX por vía parenteral se asocia a una reducción significativa de la mortalidad [RR, 0,65, 95% IC 0,44-0,97, $p = 0,03$]. Por otra parte, la reducción de la mortalidad con el uso de un único AOX [RR 0,52, 95% IC 0,27-0,98, $p = 0,04$] no puede ser atribuida a la disminución de las complicaciones infecciosas señalando Heyland y cols.⁶⁹ el posible rol protector de los AOX sobre la disfunción de los diferentes órganos y sistemas. La suplementación con Selenio, solo o en combinación con otros AOX puede asociarse a una reducción no significativa de la mortalidad [RR 0,59; 95% IC 0,32-0,98, $p = 0,09$] comportándose este micronutriente como la piedra angular en la estrategia de repleción antioxidante en el paciente crítico⁶⁹.

Por su parte, en su reciente revisión sobre la evidencia actual del soporte nutricional en el estrés oxidativo, Berger⁵⁰ repasa sus tres estudios clínicos sobre suplementación con Selenio, Cobre y Zinc vs placebo en pacientes quemados críticos. En los mismos la dosis de Selenio utilizada ha aumentado desde 300 a 450 µg/día en las tres etapas en tanto que la duración de la suplementación también se ha incrementado desde 8 a 14 días para los pacientes con una superficie corporal quemada (SCQ) inferior al 60%, siendo de 21 días cuando la SCQ es mayor.

La revisión de Cochrane⁸⁴ concluye que la evidencia actual es insuficiente para recomendar la suplementación con Selenio o Ebselen en los pacientes críticos, destacándose los defectos metodológicos de los ensayos clínicos analizados. Respecto a la mortalidad, cuatro estudios analizados no muestran diferencias significativas en la mortalidad [RR 0,52, 95% IC 0,20-1,34].

Las Guías de la ASPEN⁸⁵ del año 2001, en pacientes quemados críticos adultos establecen que no está definido el uso de rutina de nutrientes AOX, siendo ésta una recomendación grado B. Por su parte, las Guías de la ESPEN⁸⁶ publicadas recientemente recomiendan en el subgrupo de pacientes quemados críticos un aporte de una dosis diaria mayor de Selenio, Cobre y Zinc en relación a la dosis estándar de estos tres micronutrientes (recomendación grado A).

Aspectos farmacológicos de la suplementación de Selenio en pacientes críticos

El Selenio puede ser administrado mediante dos formulaciones diferentes: inorgánico (Selenito o ácido selenioso) y orgánico (Se-met y Se-cis). El Selenio utilizado en dosis supranutricionales (> 200 µg/día) en

los ensayos clínicos analizados ha sido administrado por vía parenteral, no existiendo estudios que comparen los efectos de la suplementación por la vía enteral vs parenteral. Tal cual fuera previamente expresado, en los pacientes críticos han sido utilizadas dos fórmulas inorgánicas de Selenio; ellas son el Selenito de sodio y el ácido selenioso.

El estudio inicial del grupo alemán de Angstwurm & Gaertner⁷², utilizó dosis decrecientes de Selenito de sodio (535 µg/día los primeros 3 días, 285 µg/día por 3 días, 155 µg/día 3 días y por último 35 µg/día hasta finalizar el ensayo). Años más tarde, el mismo grupo ha utilizado una dosis idéntica a la utilizada en el protocolo original de Zimmerman (1998); en efecto, en el estudio multicéntrico *Selenium in Intensive Care* se administró una dosis diaria de Selenito de sodio de 1.000 µg/día en bomba de infusión continua durante 24 horas y por un período de 14 días precedida de una dosis carga el día 1 de 1.000 µg, destacándose que esta dosis no se asoció con la aparición de toxicidad atribuible a Selenio.

En el meta-análisis de Heyland y cols.⁶⁹ se afirma que la dosis de Selenio asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos debe ser de 500 - 1.000 mg/día, n = 131 [RR 0,52; 95% CI; 0,24-1,14; p = 0,10].

En nuestro país, nuestro grupo ha administrado en una muestra de pacientes críticos con SRIS, una dosis carga de 2.000 µg de ácido selenioso en 4 horas continuando con 1.600 µg/día en infusión continua durante 10 días. El análisis preliminar de los resultados de esta pequeña muestra de 18 pacientes, permite concluir que el uso de esta dosis permite optimizar y maximizar la actividad plasmática de la GPx, obteniéndose niveles estables de actividad GPx a las 72 horas con un valor medio en el entorno de 110 µg/L; así mismo los niveles séricos de Selenio se mantienen distantes de valores considerados tóxicos. Por lo tanto, podemos afirmar que esta dosis ha demostrado ser segura, no habiéndose constatado efectos colaterales atribuibles a toxicidad por Selenio (datos no publicados). Los datos existentes sobre toxicidad por Selenio se sustentan en datos epidemiológicos sobre exposición crónica y toxicidad accidental así como en observaciones individuales, no habiéndose reportado datos sobre toxicidad por Selenio en pacientes críticos. Puede ser afirmado que una dosis diaria de 5 µg/kg/día de Selenio carece de toxicidad, en tanto que la dosis letal media es de 1,5-6,0 µg/kg peso.

El riesgo del uso de altas dosis de un AOX es el efecto prooxidante del mismo. En efecto, Terada y cols.⁸⁷ estudiaron el efecto prooxidante del Selenio en cultivos de células endoteliales tratadas con selenito, selenato y selenometionina; este trabajo experimental reveló que el Selenito es capaz de generar EAO provocando daño celular endotelial en presencia de grupos sulfhidrilos tales como el GSH. En términos teóricos, el daño citotóxico causado por el excesivo aporte de Selenio es secundario a la injuria oxidativa del

H₂Se cuya molécula se oxida no pudiendo ser excretada o exhalada post-metilación.

Conclusiones

El Selenio es un micronutriente que ilustra el concepto de nutracéutico y la necesidad de cambiar paradigmas en Nutrición clínica. En la actualidad es ampliamente reconocido el rol antioxidante del Selenio como cofactor de numerosas selenoenzimas, en particular la GPx y la SePP. Por otra parte el Selenio cumple un rol biológico trascendental como agente anticarcinostático y elemento clave en la función reproductiva y la fertilidad del hombre así como dentro del sistema endócrino. Asimismo, el Selenio constituye un micronutriente necesario para el sistema inmune con una reconocida función protectora de la infección viral. Durante la enfermedad crítica caracterizada por una condición inflamatoria con estrés oxidativo, los niveles séricos de Selenio y de las selenoenzimas GPx y SePP se reducen precozmente, existiendo una relación inversa entre estos eventos y la mortalidad. En los últimos años, se han sucedido múltiples ensayos clínicos que han estudiado los efectos de la suplementación de Selenio parenteral; dichas investigaciones han utilizado dosis variables de Selenio y sus resultados en términos de *end points* de relevancia tales como mortalidad, infecciones y días de ventilación mecánica y estadía hospitalaria no han sido concluyentes. Es por ello que la evidencia actual no permite realizar recomendaciones definitivas. En la actualidad son necesarios nuevos estudios clínicos, prospectivos, multicéntricos y metodológicamente correctos con la finalidad de definir el verdadero rol de la suplementación de Selenio en los pacientes críticos con Respuesta Inflamatoria Sistemática y Disfunción Orgánica Múltiple.

Agradecimientos

Financiado por:

- Comisión Sectorial para la Investigación Científica —CSIC— Universidad de la República (UDE-LaR), Convocatoria 2004.
- Fondo Clemente Estable, Dirección de Ciencia, Tecnología y Desarrollo para la Innovación Científica. Proyecto 10.072, 2004. Ministerio de Educación y Cultura de Uruguay.

Referencias

1. Kaim W. & Schwederesky B: Biological functions of the non-metallic inorganic elements. En: Kaim W (Ed) *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry Of Life*. NY, John Wiley 1994; 318-9.
2. Korlhe J, Brigelius-Flohé R, Bock A, Gaertner R, Meyer O, Flohé L: Selenium in biology. *Biol Chem* 2000; 381:849-864.
3. Dodig S. & Cepelak I: The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 2004; 54:261-76.
4. Forceville X: Selenium and the free electron. *Intensive Care Med* 2001; 27:16-8.

5. Demling RH. & De Blassé MA: Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995; 11:651-73.
6. Shenkin A. & Allwood MC: Trace elements and vitamins in adult intravenous nutrition. En: Rombeau JL & Rolandelli RH (Eds) *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*, 3ª Ed. Saunders, Philadelphia 2001: 60-79.
7. Herr DL: Trace elements. En: *Nutrition in critical care*. Zaloga G (Ed). Mosby, St Louis; 1994; 261-76.
8. Neve J: New approaches to assess selenium status and requirement. *Nut Rev* 2000; 58:363.
9. Rayman MP: The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000; 356:233-41.
10. Néve J: Selenium as a nutraceutical: how to conciliate physiological and supranutritional effects for an essential trace element. *Current Opinion in Nutrition and Metabolic care* 2002; 5:659-63.
11. Prelack K. & Sheridan RL: Micronutrient supplementation in the critically ill patient: strategies for clinical practice. *J Trauma* 2001; 51:601-20.
12. Shenkin A: Micronutrients in the severely injured patient. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:451-6.
13. Shenkin A: The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25:1-13.
14. Schwarz K. & Foltz CM: Selenium is an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Amer Chem Soc* 1957; 79:3292.
15. Schwarz K: Carácter esencial funciones metabólicas del Selenio. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 1976; 60:745-57.
16. Burk RF: Selenium: recent clinical advances. *Current Opinion in Gastroenterology* 2001; 17:162-6.
17. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF: Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:829-34.
18. Reid ME, Stratton MS, Lilico AJ y cols.: A report of high dose selenium supplementation: response and toxicities. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18:69-74.
19. Hardy G. & Hardy I: Selenium: The Se-XY nutraceutical. *Nutrition* 2004; 20:590-3.
20. Schomburg L, Schweizer U, Kohrle J: Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:1988-95.
21. Burk RF & Hill KE: Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:215-35.
22. Ají-Michael P & Vincent JL: The importance of being Selenium. *Crit Care Med* 1998; 26:1478-9.
23. Geoghean M, McAuley D, Eaton S, Powell-Tuck J: Selenium in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:136-41.
24. Angstwurm MWA. & Gaertner R: Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:233-8.
25. Venardos K, Harrison G, Headrick J, Perkins A: Effects of dietary selenium on glutathione Peroxidase and thioredoxin reductase activity and recovery from cardiac ischemia-reperfusion. *J Trace Elements Med Biol* 2004; 18:81-8.
26. Zachara BA, Salak A, Koterska D, Manitijs J, Wasowicz W: Selenium and Glutathione Peroxidase in blood of patients with different stages of chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17:291-9.
27. Wereszczynska-Siemiakowska U, Mroczo B, Siemiakowski A, Szmitkowski M, Borawska M, Kosel J: The importance of Interleukin 18, Glutathione Peroxidase and Selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49:642-50.
28. Mostert V: Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 433-8.
29. Flohé L, Andressen JR, Brigelius-Flohé R, Maiorino M, Ursini F: Selenium, the element of the moon in life on earth. *IUBMB Life* 2000; 49:411-20.
30. Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A y cols.: Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27:91-100.
31. Angstwurm MWA, Schopohl J, Gaertner R: Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:47-54.
32. Koehrlé J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE: Selenium, the thyroid and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26:944-84.
33. Klein EA: Selenium: epidemiology and basic science. *Journal of Urology* 2004; 171:S50-S53.
34. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ: Effects of acute illness on selenium status. *Crit Care Med* 1990; 18:442-46.
35. Berger MM, Cavadini C, Chioloro R y cols.: Cooper, Selenium, and Zinc status and balances after major trauma. *J Trauma* 1996; 40:103.
36. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P: Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1536-44.
37. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I y cols.: Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chem Acta* 2002; 316:137-46.
38. Forceville X. & Vitoux D: Nutrition et sepsis. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 1999; 13:177-86.
39. Berger MM: Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24:172-83.
40. Berger MM. & Chioloro R: Apport d'antioxydants en réanimation: pourquoi, lesquels, avec quels objectifs? *Réanimation* 2001; 10:527-34.
41. Berger MM, Cavadini C, Bart A: Selenium losses in 10 burn patients. *Clin Nutr* 1992; 11:75-82.
42. Duffield AJ, Thomson CD, Hill KE, Williams S: An estimation of selenium requirements for New Zealanders. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:896-903.
43. Gartner R, Albrich W, Angstwurm WA: The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *BioFactors* 2001; 14:199-204.
44. Opal SM: Selenium replacement in severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:2042-3.
45. Brown KM, Pickard K, Nicol F, Beckett GJ, Duthie GG, Arthur JR: Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. *Clinical Science* 2000; 98: 593-9.
46. Lovat R. & Preiser JC: Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:266-70.
47. Beck MA, Levander OA, Handy J: Oxidative stress mediated by trace elements. *J Nutr* 2003; 133:1463S-1467S.
48. Zazzo JF: Oxidative stress during acute inflammatory and critical states: implications for clinical practice. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2002; 16:268-74.
49. Víctor VM, Rocha M, Esplugues JV, De la Fuente M: Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11:3141-58.
50. Berger MM: Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2006; 20:48-53.
51. Goodyear-Bruch C. & Pierce JD: Oxidative stress in critically ill patients. *American Journal of Critical Care* 2002; 11:543-51.
52. Fontaine E, Barnoud D, Schwebel C, Leverve X: Place des anti-oxydants dans la nutrition du patients septique. *Réanimation* 2002; 11:411-20.
53. Bulger EM. & Maier RV: Antioxidants in critical illness. *Arch Surg* 2001; 136:1201-7.
54. Coleman NA: Antioxidants in critical care medicine. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001; 10:183-8.
55. Cutteridge JM, Mitchell J: Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 179:99-110.
56. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W: Antioxidants status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25:180-5.
57. Crimi E, Sica V, Williams-Ignaro S y cols.: The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biology & Medicine* 2006; 40:398-406.

58. Roth E, Manhart N, Wessner B: Assessing the antioxidant status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:161-8.
59. Maehira F, Miyagi I, Eguchi Y: Selenium regulates transcription factor NF- κ B activation during the acute phase reaction. *Clin Chem Acta* 2003; 334:163-71.
60. Holmes-McNary M: Nuclear factor kappa B signaling in catabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:255-63.
61. Zhang F, Yu W, Hargrove JL y cols.: inhibition of TNF- α induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis* 2002; 161:381-6.
62. Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF: Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:11782-6.
63. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H: Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:1048-52.
64. Agay D, Anderson RD, Sandre C y cols.: Alterations of antioxidant trace elements (Zn, Se, Cu) and related metalloenzymes in plasma and tissues following burn injury in rats. *Burns* 2005; 31:336-71.
65. Sandre C, Agay D, Ducros V y cols.: Early evolution of Selenium status and oxidative stress parameters in rat models of thermal injury. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17:313-8.
66. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP y cols.: Cooper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:410-6.
67. Manzanares W, Torre MH, Biestro A y cols.: Serum Selenium concentration and Glutathione Peroxidase activity in Systemic Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunction Syndromes. *Metal ions in Biology and Medicine* 2006; 9:535-9.
68. Manzanares W, Torre MH, Biestro A, Mañay N, Pittini G, Facchin G: Selenium concentration and Glutathione Peroxidase activity in Systemic Inflammatory Response. *Revista Brasileira de Medicina* 2006; 63:144.
69. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31:327-37.
70. Schrauzer GN: Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr* 2000; 130:1653-6.
71. Berger MM, Spertini F, Shenkin C y cols.: Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:365-71.
72. Angstwurm MA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:1807-13.
73. Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, Swami R: Antioxidant Therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surgeon* 1999; 65:478-83.
74. Kazda A, Brodska H, Valenta J y cols.: Selenium and its substitution in critically ill patients. *Crit Care* 2006; S79-86.
75. Angstwurm MWA & Gaertner R: Selenium substitution in patients with severe sepsis as useful additive? Preliminary results of the SIC study. *Intensive Care Med* 2005; 31:84.
76. Mishra V, Baines M, Perry S y cols.: Selenium supplementation and outcome in septic ICU patients. *Clin Chem Acta* 2005; 355 (Supl.):S45-S46.
77. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K y cols.: Ebselen in acute ischemic stroke: a controlled, double blind clinical trial. Ebselen Study Group. *Stroke* 1998; 29:12-7.
78. Saito I, Asano T, Sano K y cols.: Neuroprotective effect of an antioxidant Ebselen in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 42:269-77.
79. Ozturk C, Avlan D, Cinel I y cols.: Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002; 46:171-5.
80. Berger MM, Baines M, Chioléro RL, Wardle CA, Cayeux C, Shenkin A: Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutr Res* 2001; 21:41-54.
81. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P and the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. *JPEN* 2003; 27:355-73.
82. Dhaliwal R. & Heyland DK: Nutrition and infection in the Intensive Care Unit: what does the evidence show? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:461-267.
83. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ y cols.: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236:814-22.
84. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T: Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:1-19.
85. ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force. *JPEN* 2002; 26, Supl. 1:S88-S90.
86. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP y cols.: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25:210-23.
87. Terada A, Yoshida M, Seko Y y cols.: Active oxygen species generation and cellular damage by additives of parenteral preparations: selenium and sulphydril compounds. *Nutrition* 1999; 15:651-5.